FACULTATEA DE MEDICINA DIN BUCUREŞTI

No. 1913

Considerațiuni
asupra
Vaccinoterapiei
în
Osteomyelite

TEZA
pentru doctorat în medicină şi chirurgie
presentată şi susținută la 17 Mai 1923

DE

ANASTASIE AL. ȚOVARI
ABSOLVENT AL FACULTĂȚII DE MEDICINĂ DIN BUCUREȘTI

BUCUREŞTI
Tipografia LUCRĂTORII ASOCIAŢI, Str. Suter A, 17
prin Şoseaua Ştefan cel Mare
1923

FACULTATEA DE MEDICINA DIN BUCUREŞTI

No. 1913

Considerațiuni
asupra
Vaccinoterapiei
în
Osteomyelite

TEZA

pentru doctorat în medicină şi chirurgie

presentată şi susținută la 17 Mai 1923

DE

ANASTASIE AL. ȚOVARI

ABSOLVENT AL FACULTĂȚII DE MEDICINĂ DIN BUCUREȘTI

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

BUCUREȘTI

Tipografia LUCRĂTORII ASOCIAȚI, Str. Suter A, 17
prin Şoseaua Ştefan cel Mare

1923

INSTITUTUL MEDICO-FARMACEUTIC
BUCUREŞTI
BIBLIOTECA CENTRALĂ
Invent. Nr. 771/633

Bunilor mei părinți

Alexandru și Zaharia

Recunoștință și regrete eterne, căci i-am perdut prea de timpuriu.

Frățiorului meu Traian

Lacrimi pe mormântul lui.
Regrete eterne și amintire neștearsă îi voiu păstra.

Prof. Dr. *JIANU A.*
Docent „ *BUTOIANU N.*
„ „ *MARINESCU G.*

PREFAŢA

Este de datoria mea ca acum la terminarea studiilor să aduc omagii de recunoştiinţă maestrilor mei, cari m'au instruit şi în serviciile cărora am desăvârşit cunoştiinţele mele medicale.

Mă simt dator de a aduce omagiile mele de recunoştiinţă Domnului Profesor Dr. Toma Ionescu *pentru bunăvoinţa şi onoarea ce mi-a făcut acceptând preşedinţia tezei mele.*

D-lui profesor dr. C. Angelescu, *în serviciul căruia am făcut primele cunoştiinţe în chirurgie şi unde am avut ocazia a vedea conştiinţiozitatea cu care a fost îngrijită şi salvată mama mea, îi voi păstra recunoştiinţă eternă şi omagiu pentru cele învăţate în serviciul d-sale.*

Nu pot uita momentele, când întreg serviciul împreună cu d-nii dr. Demetriade, dr. Mihăescu, dr. Fotino şi internii pe atunci, iar acuma d-rii Săvulescu şi Rădulescu, au muncit asidiu şi mi-au redat sănătoasă pe mama cari o credeam pierdută.

Imi vor fi un bun îndemn la muncă dezinteresată.

D-lui docent dr. Gh. Marinescu, *pentru bunăvoinţa ce a avut de a-mi acorda un subiect de teză, pentru îndrumarea preţioasă în alcătuirea materia-*

lului acestei teze, îi aduc mulţumirile mele şi omagii de respect şi recunoştiinţă.

D-lui dr. Topa, *compatriotul şi colegul meu nedespărţit din primele tinereţe şi până la sfârşit îi voi păstra o neţărmurită dragoste frăţească.*

Prietenilor şi colegilor mei d-rii Zega Atanase, Taşcu Chialle, Pentifranga T. Atanasescu Petre, Naum Ionescu, Caracota V., Calogheru C., Petraşincu Sterie, le voi păstra dragoste.

Dispăruţilor mei colegi, şi compatrioţi morţi pentru reîntregirea neamului: Badralexi Nicolae, Buia Ioniţiu, Magiari Take şi Niculescu Toma, regrete că i-am pierdut din mijlocul nostru şi glorie lor că s'a sacrificat pentru aproapele lor şi reintregirea neamului.

Considerațiuni generale asupra Vaccinoterapiei

In prezent nimeni nu contestă că putem să obținem, fie experimental, fie clinic, vindecarea infecțiunilor prin vaccin.

Cunoscând microbii specifici ai diferitelor boli infecțioase, singura terapeutică logică este de a lucra direct, asupra microbului specific al boalei, căutând a reproduce artificial în organism, condițiile ce întrebuințează acest organism, pentru a câștiga imunizarea.

Metoda immunizată se prezintă sub o dublă expresie: *Seroterapia* (immunizare pasivă) și *Vaccinoterapia* (immunizare activă). **Vaccinoterapia** deci este o metodă, după care introducem, în doze progresive și periodice, pe cale subcutantă, intra-musculară sau intra-venoasă a milioane sau miliarde de microbi, atenuați prin diferite procedee (raze ultraviolete, căldură, frig, antiseptic, etc., sau separate prin mijloace apropiate de exotoxinele lor și încorporați în doze cunoscute în medii apoașe, uleioase sau zaharate, repartizate în fiole de 1—2 cm. c.

Incă din vechime, Chinezii și Persanii, făceau un fel de *Variolizație* empirică. In timpul unei epidemii se obicinuia la ei, a se vaccina persoanele sănătoase, cu limfă luată dintr'o pustulă variolică. De multe ori se întâmplă ca un om oarecum sănătos, însă cu o variolă discretă, să fie vaccinat cu limfa aceasta, care era un fel de vaccin pentru el (atenuat prin uscare, timp și lumină) și atunci el făcea o variolă *benignă*.

Spiritul de observație a lui Jenner a remarcat ime-

diat, că în crescătoriile de vite, toţi oamenii cari mulgeau vaci bolnave de boala aşa zisă *cow-pox* (o boală cu pustule) nu contractau variola, cu toată epidemia mare de atunci.

Astfel înainte de Jenner, a treisprezecea parte din omenire, murea de variolă.

La anul 1798 el vaccină empiric din limfa pustulelor de cow-pox, oamenii sănătoşi şi le conferea immunizinitatea contra variolei.

La 1807 numărul morţilor de variolă era anual de 100.000 de morţi. Acuma nici războaiele, cari în trecut făceau nenumărate victime din cauza variolei, nu mai constituesc în prezent un pericol din acest punct de vedere.

Astfel la 1870, s'au îmbolnăvit 200.000 soldaţi francezi de variolă, pe când în Marele războiu din 1914—1918 au fost numai 26 cazuri în armata franceză din Metropolă.

Pasteur a făcut din această metodă empirică, o metodă ştiinţifică. El este celdintâiu care a căutat a produce o immunizare artificială contra bolilor datorite microbilor. Inconjurat de fidelii săi discipoli Thullier, Joubert, Chamberland, Roux. el a realizat această metodă, experimentând-o mai întâiu la animale, pentru a trece mai târziu la om.

Cu ocazia deselor epizootii de Cholera găinilor, el încercă să facă culturi succesive a microbului specific, caracterizat şi isolat de Toussaint, a atenuat virulenţa sa prin *învechire* şi astfel obţine un virus vaccin eficace, susceptibil a salva creşterea găinilor, prevenind şi combătând această boală.

Pasteur deci la început, atenua virusul microbian, *învechind* culturile (Ex. : vac. contra holerei găinilor, vacc. anticarbonos).

La 1887 Salmon şi Smith, Chammerland şi Roux, au probat că se pot immuniza animalele contra oarecăror infecţiuni, nu numai prin injecţii de virus viu sau atenuat, ci şi cu bacterii omorâte.

Tot în aceiaşi epocă un bacteriologist spaniol, la

anul 1883, Dr. Ferran a vaccinat în cursul unei epidemii de holeră, persoane sănătoase pentru a le conferi immunitate, apoi a aplicat-o Hafkine în contra ciumei, Wright, Pfeiffer, Kolle şi Chantemesse contra febrei thyfoide.

Toate aceste vaccinări au avut şi au ca scop să *previe* o boală. Pasteur şi mai apoi Wright, au preconizat vaccinarea cu *scop curativ*.

După modul de culegere a germenilor, pentru prepararea unui vaccin, avem: 1) Stock-vaccinul; 2) Auto-vaccinul; 3) Auto-vaccin, auto-sensibilizat; 4) Pyovaccinul şi 5) Vaccinul mixt sau Polymicrobian.

1) *Stock-vaccinul* are ca origină microbi din acelaşi tip şi aceiaşi familie, dar de provenienţă heterogenă, izolaţi dela alt bolnav sau dela mai mulţi alţi bolnavi.

In general stock-vaccinul este mai răspândit în comerţ fiindcă este preparat cu ajutorul germenilor izolaţi dela diferiţi bolnavi, şi se poate conserva în mod steril în fiole închise, gata a servi la prima ocazie.

Sunt practice când nu avem la dispoziţie laboratoare, pentru a izola germenul leziunei pentru a face un vaccin.

a) Avem: stock-vaccin *monovalent*, provenit din cultura unui germene.

b) Stock-vaccin *polyvalent*, provenit din mai mulţi germeni din aceiaşi familie.

c) Stock-vaccin *specializat* (Mauté), adică constituit din microbi de provenienţă chimică analoagă (stock-vaccin de Antrax-Furunculoză, Foliculita nasului, Osteomyelite).

Acestea apropiindu-se de un stafilococ care poate fi în cauză, sunt mai preferabile stock-vaccinului simplu.

Vaccinoterapia în regulă generală pentru ca să fie eficace trebue să posede o specificitate cât mai apropiată, şi din pricină că nu se realizează această

condiţie, stock-vaccinul are o acţiune extrem de neregulată.

2) *Auto-vaccinul* are ca origină germenul izolat dela individul care dorim să-l vaccinăm, va necesita presenţa unui operator competintei pentru a culege şi izola, în mod aseptic, acest germene şi un laborator în vecinătate.

Aceste condiţii îi fac întrebuinţarea lui foarte dificilă. Este preferabil ca însemânţarea să se facă de către un bacteriolog însărcinat a prepara auto-vaccinul. La rigoare pentru stafilococ, putem trimite laboratorului puţin puroi, cules într'o pipetă sterilă şi închisă.

Se va însemânţa, după o tehnică riguros aseptică, pe un mediu care facilitează desvoltarea germenului cum e: geloza glucozată sau Maltoza lui Noire, astfel ca să putem în 24 ore culege o cultură foarte bogată.

Microbul din puroi, va fi raclat pe suprafaţa gelozei, nu cu ajutorul unui fir de platină care zgârie mediul şi atunci riscăm să amestecăm părticele de geloză cu vaccin, ci cu grosimea pipetei.

După metodele de atenuare a virusului avem :

1) Auto-vaccin încălzit (Institutul Pasteur) cel mai uzitat.
2) Auto-vaccin Iodat (D-nii Ranque şi Senez)
3) „ Florurat (D-nii Nicolle şi Blaizot)
4) „ Formolat (tip Costa)
5) „ atenuat prin raze ultra-violete (tip Renaud).

3) *Auto-vaccin - autosensibilizat* (Bi-autovaccinul lui Vallet). — D-l Vallet, şeful laboratorului de bacteriologie al corpului XVI al armatei franceze, în memoriul său spune că „trebue să se introducă în vac„cin toţi germenii în cauză, făcându-se să predomine „acei microbi cari joacă rolul cel mai important".

Pe de altă parte, tratând vaccinul bacterian prin anticorpi împrumutaţi dela serul bolnavului însuşi, el

a căutat a le da acestor biautovaccinuri calităţi pe cari medicina experimentală le recunoaşte în vaccinul sensibilizat, şi D-l Vallet crede că prin acest fapt a adus o ameliorare reală în eficacitatea autovaccinului.

Ideia este ingenioasă, dar suntem în drept de a ne întreba dacă serul bolnavilor conţine întotdeauna destui anticorpi, pentru a sensibiliza microbii vaccinaţiei.

D-l Vallet a constatat prezenţa acestor anticorpi în oarecare număr de cazuri, dar e foarte necesar, — spune D-l H. Rouvillois şi Vallet, — ca aceşti anticorpi să fie căutaţi sistematic pentru ca această metodă să poseadă o rigoare ştiinţifică veritabilă.

4) *Pyo-vaccinul lui Vallet* (Autopyoterapia lui Vallet[1]). Este o metodă care pare a fi foarte puţin întrebuinţată până acuma. In timpul războiului Weinberg şi cu Sequin, au utilizat un autopyovaccin total preparat, amestecând 1/5 puroi cu 4/5 Lugol.

Tehnica d-lui Vallet diferă de precedenta, prin faptul că întrebuinţează Cloroformul în locul Iodului. Ori care ar fi tehnica, însă ca obiecţie făcută, este că face să pătrundă în organism germenii infecţiei secundare a căror abundenţă poate fi fără un raport cu gravitatea infecţiunei, pe când agentul patogen efectiv se găseşte în proporţie mai mică.

De alt-fel aceasta observaţie n'a scăpat d-lui Vallet, pentru că el însuşi, insistă în cursul lucrării, asupra importanţei în vaccinuri a *dozagiului germenilor în raport cu simptomele clinice.* El preferă cu toate imperfecţiunile, autopyovaccinul total în locul stock-vaccinului în *cazuri unde trebue lucrat repede.*

Este o chestiune care nu poate fi rezolvită decât prin comparaţie cu fapte numeroase şi demonstrative. Este de observat —zice Vallet—că pyovaccinul ale cărui efecte imediat sunt sensibil analoage cu acelea ale vaccinului bi-auto ; câte odată e lipsit de forţă la în-

1) Pyoterapia şi Physmaterapia metoda de autovaccin curativă, comunicare făcută în şed. soc. de Biologie din Paris la 23 (IV) 921.

ceputul unui oarecare timp, în afecțiunile de oarecare durată. Dar din cauza rapiditații preparărei sale (câteva minute numai) pyovaccinul are avantagiul de a fi aplicat fără așteptare, pe când auto-vaccinul ordinar, necesită cel puțin 2 zile pentru a fi preparat. De unde această regulă de urmat, pe care d-l Vallet o propune: „în cazuri unde este posibil să culegem puroi în cantitate suficientă și unde e nevoie de urgență, se va începe tratamentul prin pyoterapie și se va continua cu injecții de vaccin bi-auto".

5) *Vaccinurile mixte sau polymicrobiene.* In vaccinoterapie trebue să ne aducem aminte de noțiunile următoare:

1. Un microb dintr'un grup determinat, nu dă immunitate pentru o rasă vecină din aceiași grupă.

(Exemplu: Bacilul lui Eberth pentru Parathyfus A și B și invers.)

2. Un același syndrom clinic poate fi dat de către microbi diferiți.

(Exemplu: Disenteria baccilară cu Dizenteria amoebiană. Reumatismele Infectioase;

3. In aceiași boală se poate să avem acțiunea simultană sau succesivă de microbi diferiți.

(Exemplu: Șancrul mixt și Blenoragia).

4. Intr'o asociație microbiană un singur microb ea predominență și dă impresia să fie singur în cauză, cu timpul și pe măsura diminuărei virulenței acestui microb, prin învechirea sa și prin mărirea immunitătii organismului, ceilalți microbi asociați se desvoltă, dând impresia unei infecțiuni secundare.

(Exemplu: Streptococcul pentru baccilul lui Löffler).

Deci vaccinoterapia nu trebue să fie numai terapeutică—contra microbului predominant — dar chiar și preventivă contra microbilor ținuți în umbră prin exuberanța primului.

Așa dar este foarte necesar de a isola toate speciile patogene pe cari le găsim, într'un puroi și a face un vaccin conținând o cantitate suficientă din fie care specie sau rasă. Un stock-vaccin sau un auto-

vaccin trebue întotdeauna făcut cu toate speciile pe cari le întâlnim în boala care o tratăm, chiar fiind de scori inutile. Trebue deci stock-vaccinul să fie polymicrobian, conținând toate speciile și rasele microbiene ordinar asociate într'o boală. Deci *vaccinarea s'o facem după boală mai bine, decât după microb.* Astfel s'a ajuns la vaccinurile mixte sau polymicrobiene, fie ele stock sau autovaccinuri.

De cât va timp, se prepară vaccinuri nu numai cu germeni din aceiași grupă, născuți diu surse variate, ci cu germeni diferiți, cari nu aparțin nici aceleeași specii. Astfel Nicolle și Blaizot le-au preconizat contra blenoragiei, Castellani contra holerei, pestei, febrei thyfoide și Paratifus.

Vaccinul mixt este mai mult un stock-vaccin decât auto-vaccin, primele având avantagiul de a fi preparate de înainte și le putem întrebuința imediat.

Un vaccin mixt mai des întrebuințat mai ales în osteomyelite și în tratamentul infecțiunilor pyogenice este **Vaccinul d-lui dr. Delbet** [1]) care e o asociație de vaccin pasteurian cu vaccin încălzit. Culturile microbiene, mai întâiu atenuate prin învechire (15 zile) sunt sterilizate prin căldură la 68° și amestecate. Acest vaccin se compune din 3 specii microbiene repartizate după cum urmează într'o doză de 4 cm. c: 3.300.000.000 stafilococei; 1.730.000.000 streptococci; 8.000.000 alți germeni.

Este un vaccin curativ. La Societatea de Chirurgie din Paris (Februarie 1920) s'a discutat de către Danyez, Dalamier, Pochon, Marbais, Bazy, d-ra Perlis, Fredet, Chevassu și Tuffier și i s'a adus critica că fiind un bulion lichid preparat cu culturi învechite nu i se pot socoti exact microbii.

---

1) „Presse Medicale" No. 23 din 22 Martie 1922.

Microbul patogen al Osteomyelitelor. Experimentaţii şi Vaccinoterapia preventivă şi curativă experimentală

După ce am văzut pe scurt, istoricul vaccinării şi fasele prin care a trecut vaccinarea, pentru a deveni din preventivă cum a fost încercată la început; într'o vaccinare cu scop curativ, şi după ce am enumărat diferitele feluri de vaccine, în general întrebuinţate azi, pentru curarisirea diferitelor boli, voiu căuta în capitolul de faţă să fac un mic istoric asupra microbului infecţiunei în osteomyelită, cu diversele experimentaţii, pentru a ajunge la metoda experimentală asupra vaccinării în osteomyelite cu scop preventiv şi curativ la animale.

La anul 1874, Laké semnalează în focarele de osteomyelită, presenţa microorganismelor găsite de Klebs, Recklinghausen, Rosenbach şi Kocher. Primul a fost Pasteur, în 1880, care examinând puroi de ostemyelită a descoperit un microb asemănător cu acela constatat mai înainte în forunculoze; studiile s'au înmulţit asupra rolului *Staphilococcului pyogenes aureus* (Ogston, Nepveu, Jaboulay) şi *Staphylococcului* albus (Rodet, Jaboulay, Courmont); apoi s'a găsit şi *Streptococcul pyogen, Pneumoccul* şi în urmă consecutiv febrei thyfoide s'au descris şi osteomyelite cu *baccilul lui Eberth.*

S'a găsit şi infecţiuni mixte prin asociaţii mixte de colibaccili, tetrageni, anaerobii şi micrococccus tenuis.

Lannelonque şi Achard în congresul din 1895, dau o statistică de 90 de cazuri:

Staphyl pyog. aureus	= 56 de cazuri
„ „ albus	= 11 cazuri
„ „ citreus	= 1 caz
Associaţii de staphyl aureus cu albus	= 1 „
„ „ „ colibaccili	= 1 „
Streptococcus pyogen	= 10 cazuri
Pneumococcul	= 3 „
Baccilul lui Eberth	= 4 „
Asociaţii de Streptococ cu Staphylococcus albus	= 1 caz
Microbi nedeterminaţi	= 2 cazuri

Lippmann şi Foisy au publicat un caz, unde se găseau exclusiv trei *anaerobii* (b. ramosus, b. serpens, streptococ, anaerobius). Era vorba de un adult de 39 ani, cu poarta de intrare pulmonară (avea caverne tuberculoase cu bronşită putredă), a avut o necroză diafizară limitată, cu fractură spontană. Abcesul era enorm şi gazos. In două cazuri analoage ale lui Jeanselm şi O. Wiss (Soc. med. hop. Paris 7 Mai 1897 şi Mith a. d. greuzgeb d. Med. Chirurg. 1914) cu aceiaşi poartă de intrare, cu asociaţii de stafilococci cu baccili nedeterminaţi. P. Lecene, Broca, Guillemont, P. Hallé şi Calabreze în 1911, relatează cazuri de osteomyetită cu anaerobii, cu moarte prin gangrenă pulmonară.

Asupra rolului acestor diverşi microbi, o discuţie a fost ridicată în Rusia, de Orloff, Esauloff şi mai ales Henké (Arh. de sc. byolog. Saint Peter. 1904) stafilococcul contra căruia măduva osoasă posedă o putere bactericidă foarte puternică, nu trebue incriminat, ci mai ales *Baccillus osteomyelitidis special*, cu acţiune necrosantă care este amestecat culturilor stafilococcice provenite din osteomyelite. Insă în contra acestora s'au ridicat *J. Courmont* şi *Ch. Lesieur* (Lyon med. 1904 şi Journ. de Phys. et Path. 1905) cari au reluat experienţele lui Rodet, fără a găsi alţi microbi în aceste lesiuni şi mai ales microbii lui Henké.

Experienţele lui *Rodet*, au arătat că stafilococcul osteomyelitic nu este un stafilococ specific al osteomyelitelor căci: *a)* putem să producem supuraţii cutanate cu stafilococ osos *(Experienţa lui Garre)* şi invers cu stafilococ cutanat putem produce osteomyelită osoasă, şi *b)* s'a găsit în puroiul osteomyelitelor alţi microbi.

Trelat susţinea că osteomyelita nu e o boală specifică; ci localizarea unui agent infecţios.

Tot în acelaşi timp când se căutau microbii din puroiul osteomyelitelor, se caută a se produce experimental aceste lesiuni la animale inoculate cu stafilococci prin injecţii subcutanate sau intra-venóase.

La 1883, *Strack* şi *Becker*. apoi *Krause* au reuşit, însă făcând o contuzionare a osului sau chiar o fractură a reproduce o osteomyelită.

La 1885, *Rodet* a demonstrat că fără a face un traumatism, putem să reproducem la epurii o osteomyelită; însă cu condiţie ca epurele să fie în plină perioadă de creştere, cu cartilagiile conjugale încă neosificate.

Mai târziu *Jaboulay* a reuşit a provoca experimental osteomyelita cu streptococ din Erizipel. Fie că infecţiunea generală este prealabilă sau consecutivă a osteomyelitei, starea pyohemică este sigură şi la 1889 Colzi a găsit stafilococ în sângele bolnavului; şi a constatat direct infecţia splinei, sângelui şi ficatului.

Un fapt interesant de semnalat este şi acela că stafilococcul are o tendinţă naturală a se localiza pe ţesuturile cari se aseamănă cu acelea a lesiunilor din cari provin. Astfel un stafilococ dintr'o Artrită va produce mai curând o artrită, un stafilococ dintr'o osteomyelită va produce asemenea o osteomyelită.

Benzançon şi *Labbe* (1900) au izolat dintr'o artrită un stafilococ care a reprodus imediat o artrită la un epure. Asemenia *P. Fiorentini* (1903) a semnalat un ast-fel de caz.

Reade cu stafilococcul Pyog. aureus a preparat

un vaccin util a fi injectat în timpul accidentelor acestuia (Arch. Med. Exp. 1911).

In fine la anul 1922, d-nii *Arloing şi Langeron*, au injectat intra-venos la epuri $^1/_{10}$ dintr'o cultură de stafilococ auriu, provenit dintr'o osteomyelită, apoi au tăiat epurii în a 7-a zi; au găsit la autopsie Septicemii şi Abcese metastatice ale Renichiului şi Ficatului.

Vaccinarea preventivă la animale: Se vaccinează preventivi 2 epuri. (Se fac 4 injecţii pe cale hypodermică la 5 zile interval cu 500 milioane, 1 miliard, $1\,^1/_2$ miliard şi 2 miliarde de microbi dintr'un vaccin încălzit preparat din aceiaşi sursă). Apoi în vena auriculară, se inoculează o doză mortală şi se face o fractură a coapsei. Un epure moare în 10 zile, fără lesiuni viscerale nici osoase, deci trăieşte mai mult cu 3 zile ca epurele martor. Al 2-lea epure moare în 12 zile, dar cu lesiuni viscerale şi focar de osteită supurată la nivelul fracturei.

Vaccinarea curativă la animale. Se face o injecţie profundă, în muşchii coapsei, în contact cu osul de 1 cm.c. dintr'o cultură de bulion de 24 ore, această cultură omoară epurele martor în 15 zile, cu un mare abces al coapsei, fără lesiuni viscerale.

Epurele vaccinat curativ, moare la fel, dar după o lună dela injecţie.

Din aceste experienţe, autorii trag conclusia că: *„vaccinoterapia n'a putut opri o infecţie stafilococcică foarte virulentă, dar i-a întârziat şi modificat evoluţia“.*

Pare că în oarecari condiţii putem să aşteptăm o o vindecare.

Trebue notat că vaccinoterapia în unele cazuri a împiedecat apariţia osteomyelitei juxta epifizare clasice.

Deci, este un mare interes, în osteomyelite a asocia la actul chirurgical şi Vaccinoterapia.

Vaccinoterapia în Osteomyelite

Tratamentul pur operatoriu al osteomyelitelor de creştere ca : incizia abcesului subperiostic, trepanaţia osului, curetagiul, sequestrotomia şi vidarea cavităţii medulare, nu exercită ştim decât o acţiune sedativă momentană, asupra fenomenelor locale şi generale, supuraţia prelungită, febra cu mari oscilaţiuni termice, necroza osoasă care caracterisează mai des evoluţia focarelor de osteomyelite trepanate, sunt martorele puţinei eficacităţi a intervenţiei asupra microbului care continuă a cultiva în măduva osoasă a canalului diafizar şi canaliculelor lui Havers.

In osteomyelitele de creştere ca şi în celelalte septico-pyemii, putem cu stafilococcul, produce o vaccinare. Jules Courmont a arătat primul, că este posibilă şi realizabilă o vaccinare antistafilococcică.

La anul 1904, *Wright*, eminentul director al laboratorului spitalului Saint-Mary, a realizat vaccinarea *curativă*, adică a reuşit a combate infecţiunea deja făcută, stimulând organismul, care reacţionează insuficient, pentru a produce *substanţe protectrice*, cari se duc la focarele iniţiale ale infecţiunei şi acolo facilitează distrugerea microbilor.

Ast-fel el a obţinut rezultate suprinzătoare în Forunculozele generalizate, injectând un stock-vaccin.

Dela 1920 o discuţie de un interes practic considerabil, s'a angajat asupra tratamentului infecţiunilor pyogenice, prin bulioanele sau stock-vaccinul lui Delbet.

Chestiunea la început a fost net localizată, de către Robineau, Potherat, Rouvillois, Monclaire, Proust asupra antraxului.

In cursul discuţiilor asupra vindecărei autraxului; discuţiile sau întins şi mai mulţi au arătat eficacitatea vaccinului lui Delbet, în diverse acţiuni chirurgicale.

Robineau şi Potherat în abcesele sânului; Descomps în Forunculozele rebele, Erizipele şi Lymfangite; Hartmann întrebuinţând pe el singur, vaccinul Delbet, pentru tratamentul unei adenite axilare rebele a arătat bunele resultate.

Miriel din Clarnard în raportul citit de Delbet la societatea de chirurghie din 1/II/921, arată efectele vaccinului lui Delbet, în 2 salpingite şi 2 flegmoane. Tot aici se citesc şi cazurile d-lui dr. Philip (Wichy) asupra unui flegmon difus grav şi ale lui dr. Laborie (Merth et Mossele) cu flegmon al tecilor flexorilor degetelor.

D-l Regnes (Marsilia) în congresul al XXXI de chirurgie francez a arătat rezultatele clinice, în stările de infiltraţie inflamatorii cari au retrocedat ca: Adeno-flegmoane submaxilare, Artropatii gonococcice grave. A întrebuinţat stock-vaccin antistafilococcic, streptococcic tip Rengue şi Senez şi tip Costa.

D-l H. Mayer [1]) arată că întrebuinţând 9 injecţii de auto-vaccin în Mastoidita cu operaţie, fără lesiuni a sinusului, nici a meningelui zice că: „cu toată mica influenţă asupra curbei termice, autovaccinul are o acţiune favorabilă şi că în stări infecţioase poate fi un compliment al actelor operatorii".

D-nii Parisot şi P. Simonin [2]) prezintă la societatea de medicină din Nancy, o septicicemie cu stafilococi cu localizaţii organice multiple, vindecată prin vaccinoterapie.

D-l Delrez din Liège, prin d-l Gregoire, ne dă o frumoasă observaţie, unde o pleurezie purulentă stafilococcică a fost tratată şi vindecată prin vaccin antistafilococcic, fără operaţie. In 60 de zile, totul a

1) „Presse Medicale" No. 23 din 22 Martie 1922
2) „Presse Médicale" No. 20 din 11 Martie 1922

dispărut, cu toate că epanşamentul umplea aproape tot hemitoraxul stâng.

D-nii Estor, Delord şi Puech[1]) publică o observaţie, a unui copil de 7 ani, atins de osteomyelită acută cu localizaţii multiple, care a presentat o luxaţie patologică a coapsei, datorită unui puseu foarte discret de osteomyelită a colului femoral, care a evoluat fără supuraţie. Autorii atribue vaccinaţiei „minimul simptomelor“ observate la nivelul coapsei.

D-l Hallopeau prezintă la societatea de chirurgie din Paris în ziua de 13 Febr. 1922, un caz de osteomyelită foarte gravă, unde deşi s'a făcut vaccinarea, n'a dat rezultate şi a fost nevoe de o intervenţie.

In ziua de 4 Martie 1922 *d. dr. Gregorie* prezintă la societatea de chirurgie din Paris, pentru prima dată un caz de osteomyelită vindecată prin vaccinare.

D-nii G. Favreuil şi Fortineau[2]) prezintă la societatea de biologie, un raport prin care spun că: „întrebuinţând vaccin pyocyanic în doze de 1 cm. c., subcutanat, în flancuri, o singură injecţie, a avut vindecări constante în 23 de cazuri de Forunculoză, iar în ceiace priveşte Osteomyelitele, au avut rezultate inferioare“.

D-l Portmann din Bordeaux, în „Revue de Oto-Rhyno-Laryngologie“ din 8 Aprilie 1922, după ce dă mai multe cazuri speciale vindecate prin vaccinoterapie, zice în privinţa osteomyelitelor maxilarului inferior, că „trebue întrebuinţată numai *în formele acute uşoare*, iar în formele grave, vaccinoterapia ar trebui să acompanieze şi nu trebue să amâne actul chirurgical“. A eşuat în mâinile sale în 2 cazuri de osteomyelită cronică a maxilarului inferior.

D-l *Profesor I. Sabrazes din Bordeaux* în „Arhives françaises de Path. générale et exper.“ 1922, zice că: „vaccinoterapia trebue luată în considerare în trata-

1) „Presse Médicale“ No. 13 din 5 Febr. 1922.
2) „Presse Médicale“ No. 27 din 5 Maiu 1922.

mentul myositelor thyfice şi paratifice, ca şi în cazurile de osteomyelite thyfice, unde s'a arătat a fi într'adevăr eficace".

D-l *André Martin şi Joli* [1]) raportează un caz de osteomyelită acută a extremităţilor inferioare a femurului care a fost tratată timp de 21 zile prin vaccin antistafilococcic. Starea generală gravă, greaţă, vărsături, epistaxis. La 21 de zile, d-l Martin vede pentru prima dată bolnavul şi intervine imediat, trepanaţie spontană a femurului, supurare difusă a coapsei, artrită purulentă a genunchiului şi moare după un ceas.

El este de părere că vaccinul „nu poate fi decât un adjutant al tratamentului chirurgical şi în cazul de faţă s'a pierdut mult timp preţios".

D-l *Nové-Josserand* în discuţiile Soc. de Chirurgie din Lyon, şedinţa din 13 Aprilie 1922, zice că „osteomyelitele cu focare multiple, evoluând succesiv, sunt un teren de alegere, pentru a studia valoarea vaccinării. Raportează 2 cazuri în cari a văzut că cu toată întrebuinţarea vaccinului, focare succesive au evoluat spre supuraţie. Trage concluzia că vaccinul în starea actuală a lucrurilor nu poate să sterilizeze focarele osteomyelitice, dar el admite, că vaccinul atenuiază reacţia lor, şi că el poate avea o influenţă favorabilă asupra stării septicemice".

In fine, cel mai entusiast susţinător al vaccinoterapiei în osteomyelite este d-l Gregoire, căci în „Bulletins et Memoires de Soc. de Chirurgie" din 8 Iulie 1922, el zice că: „dacă experimental şi clinic s'a ajuns a putea vindecà infecţiunile prin vaccin, pentru ce ar fi imposibil a vindeca infecţia osteomyelitică, pentru singura dreptate că ea se desvoltă pe os?!" şi spre complectare adaugă că „vaccinoterapia simplifică terepeutica acestei boli, însă nu ridică dreptul chirurgilor de a-şi spune cuvântul" şi dă un caz de

1) „Presse Médicale" No. 3 din 6 Apr. 1922.

osteomyelită acută a umărului complicată de o artrită a cotului, tratată prin vaccinoterapie.

Este vorba de un tânăr de 10 ani, fiul unui doctor. In luna Iunie 1921 el are o rugeolă. In cursul acestei boli, i-a apărut o bronho-pneumonie, imediat urmată de un epanşament abundent al plevrei. D-l Comby care-l îngrijia, i-a făcut o puncţie şi a scos 150 gr. de lichid turbure şi fibrinos, conţinând pneumococci.

După o lună apoi, el făcu o Otită supurată pentru care d-l Paul Boucour a practicat 2 paracenteze ale thympanului. Această Otită gravă, a fost acompaniată de turburări meningee, având temere a nu face abces cerebral. D-l Hautant şi Boucour s'au oprit, bazându-se pe caractele negative a unei puncţii lombare, la diagnosticul unei artrite vertebro-cervicale de origină infecţioasă.

Toate aceste accidente erau în regresiune, când temperatura s'a ridicat brusc la 39 5 seara. In acelaşi timp a apărut o durere vie la nivelul cotului stâng. Extremitatea inferioară a braţului devine tumefiată, caldă şi mişcările cotului provocau o durere extremă. Atunci d. Comby a cerut de a examina d-l Gregoire acest bolnav. El era foarte slab şi într'o profundă abatere. Temperatura de 3 zile era 39_5 seara şi 38 5 dimineaţa. Toată jumătatea inferioară a braţului şi a regiunei cotului. era mărită de volum. Durerea era vie şi exploraţia dificilă. Totuşi d-l Gregoire era mulţumit că cotul era locul unui epanşament destul de important. Cealaltă zi, i-a fost posibil să simtă, o colecţie profundă periosoasă, mai marcată pe faţa anterioară a umărului, care se ridica până la partea mijlocie a braţului.

D-l Comby şi tatăl, el însuşi doctor, gândeau ca şi d-l Gregoire, la necesitatea unei intervenţii. Totuşi încercarea unui tratament vaccinal a fost pus la începu'. Temperatura scăzu progresiv la aproape 38 0 şi a oscilat 10 zile între 37 2—38 3, apoi a scăzut definitiv la normal. In acest timp cotul s'a înmobilizat într'un aparat gipsat din cauza durerei. A per-

sistat până la prezentare o ușoară redoare a cotului.

Acestui bolnav i s'a făcut 8 injecții cu stock vaccin de 2 miliarde de microbi fiecare.

In discuțiile asupra vaccinului lui Delbet la copii pusă de D-l Ombredanne la Soc de Chirurgie din Paris la 8 Martie 922 el răspunde acestuia că „10 *rezultate negative sunt fără valoare în fața unui rezultat positiv, când este vorba de o chestiune de biologie generală atât de importantă ca aceia a immunizărei. Un fapt demonstrativ este mai convingător de cât afirmările cele mai categorice*".

El mai dă o observație a unui copil de 14 ani care intrase în serviciul său într'o stare destul de gravă, frison, abatere, delir, temperatură 40 0.

Are o vie durere a extemității superioare a gambei drepte care este ușor tumefiată și roșie, dureri și tumefacția a extremității superioare a femurului stâng.

El este vaccinat dela intrarea sa. Temperatura scade ușor.

Un abces s'a produs care-i evacuat. După 15 zile dela intrarea sa, acest copil începu să circule prin sală.

Al 2-lea caz. La finele lui Iulie 1920, o fată de 13 ani în serviciu D-lui Gregoire, pentru o durere a fesei cu accidente generale grave. Temperatura era foarte ridicată, avea subdelir, și D-l Gregoire a constatat un punct extrem de dureros la nivelul Ischionului. Imediat a apărut în fesa și fosa ischiorectală o tumefacție enormă și net fluctuentă. Bolnava a fost încredințată D-lui Dr. Mandor, căruia D-l Gregoire îi ceruse să continue, cât se poate vaccinația.

La întoarcerea D-lui Gregoire din vacanță, bolnava era complect vindecată colecțiunea dispăruse fără a fi nevoie de a puncționa.

D-l *Albert Mouchet* la congresul de Chirurgie din Strassburg, la 1931, a semnalat o osteomyelită acută a gambei, cu fenomene locale foarte grave (infiltrație flegmonoasă acută considerabilă dela genunchi și până la talpă). A fost vindecată prin vaccinare

după technica lui Gregoire, fără a fi nevoie de o cât de mică incizie. După un an revăzând bolnava a radiografiat-o. Această radiografie foarte impresionantă arată o distrucție osoasă tipică a diafizei peroneale.

In Germania vaccinoterapia a fost foarte puțin utilizată. D-l A. von Beust este singurul care s'a angajat, pentru prima dată, să urmeze pe această cale, pe autorii francezi.

El a asociat întotdeauna, în particular în cazurile aceste, tratamentul chirurgical la injecțiunile vaccinale și n'a trecut niciodată doza de 50 milioane de germeni ca doză inițială (1 1o de cm. c dintr'o emulsie de 500 milioane pe cm. c.) și de 5—10 miliarde ca doză maximală: a întrebuințat auto-vaccin sau în lipsă un vaccin polyvalent. A urmărit în total 64 cazuri, din cari 23 acute și 21 cronice. El nu a obținut rezultate miraculoase, cari să-i permită a împărtăși entusiasmul d-lui Gregoire Raymond, ceiace poate fi datorit insuficienței dozelor întrebuințate, dar în 2 cazuri de osteomyelită acută și în 6 cazuri de osteomyelită cronică Von Beust, a avut impresia foarte netă că *„vaccinoterapia a constituit un ajutor foarte eficace a tratamentului chirurgical"*.

Tehnica lui Raymond Gregoire

Dozele, indicaţii - contra indicaţii şi rezultate obţinute

D-l Dr. Raymond Gregoire întrebuinţează stock-vaccinul Institutului Pasteur, făcând injecţia subcutanat în regiunea deltoidiană, fesieră, pereţii abdominali, faţa antero-externă a coapsei.

Dozele. — La început Dr. Gregoire, începe cu doze slabe pentru a obţine uşoare reacţii şi de scurtă durată.

1,10 c. de cm. c. sau 200 milioane de corpi microbieni în osteomyelita acută.

2,10 c. de cm. c. sau 400 milioane de corpi microbieni în ostemyolita cronică.

Dozele următoare sunt mărite progresiv, dar numai atunci când doza precedentă n'a dat nici o ridicare de temperatură, nici o accelerare mare de puls.

Doza maximă la copii a fost totdeauna 4,00 c. cm.c. (800 milioane de corpi microbieni) fie că era vorba de o osteomyelită cronică sau acută.

In fiecare caz, doza maximă atinsă trebue să fie reînoită, de atâtea ori cât e necesar pentru a ajunge vaccinarea.

Câţiva bolnavi au primit astfel, în total, pentru osteomyelite cu forme acute până la 13 miliarde de stafilococci şi pentru forme cronice până la 15 miliarde de stafilococci.

Injecţiunile trebuesc practicate regulat, în mijlociu în toate 4—5 zile, ne vom conduce după indicaţiile furnizate prin curbele pulsului şi temperaturei ; vom

încă injecţiunile la fazele minime a curbelor, când temperatura şi pulsul au tendinţe a se stabiliza.

D-l Dr. Gregoire zice: „vaccinul nu se poate in-„jecta ca orice produs ordinar al Pozologiei. Uni „spun că trebue să fac injecţiunile la fiecare 2 zile „sau în 8 zile. Eu nu am spus nici una nici alta, „căci injecţiunile trebuesc făcute după circumstanţe „şi modul de reacţiune al bolnavului".

„Starea temperaturei şi mai ales al pulsului sunt „aproape singurele mijloace cari le avem pentru a „cunoaşte lucrurile ce se petrec la locul osteomye-„litelor şi după ele trebue să ne regulăm injecţiunile".

Fenomene de reacţii locale. — La punctul de inoculaţie nu se observă nici o împăslare, nici o roşeaţă, nici o durere. Asemenea nu s'a observat nici *fenomene generale* ca greaţă, vărsături, crise gastrice, disponee, turburări nervoase.

Temperatura. — Temperatura se ridică cu 6 la $7/_{10}^{emi}$ de grade în mijlociu, după fiecare injecţie şi persistă în general la acest nivel timp de 3—4 zile.

Pulsul. — Pulsul se accelerează după fiecare injecţie, dar această reacţie este mai variabilă în intensitatea sa şi durata sa şi cele două curbe ale pulsului şi temperaturei nu presintă niciodată un paralelism perfect.

Dacă studiul acestor reacţiuni post-vaccinale permite de a preciza momentul vaccinării; ea nu ne indică durata tratamentului şi numărul injecţiunilor.

Numai evoluţia fenomenelor inflamatorii locale şi fenomenelor generale trebue să servească ca conducător la durata tratamentului.

Numărul aproximativ al injecţiilor. — Osteomyelitele *acute* au cedat la a 4, 5, 6 şi a 7-a injecţie.

Osteomyelitele *cronice* au necesitat vaccinări mai numeroase: 16—18 şi chiar 22 injecţii. *Stafilococcile osoase sunt foarte tenace şi pot recidiva, trebue deci să prelungim vaccinoterapia după resoluţia pu-*

seului inflamator în formele acute, după operație în formele cronice.

Contra Indicații.—Contra indicațiile de ordin general sunt Colapsul, Insuficiența Renală, Hepatică, Cardiacă și Tuberculoza pulmonară; însă aceasta ultimă nu constitue o contra-indicație absolută, trebue numai să manipulăm cu prudență vaccinul la acești bolnavi.

De alt-fel și diversele varietăți de osteomyelite nu-s egal de justițiabile la vaccinoterapie:

1) *Formele septice.* — Vaccinarea nu este indicată nici ca tratament unic, nici ca adjutant al actului operator. Organismul deja saturat de microbi și de toxine microbiene, este incapabil de a reacționa și este inutil de a solicita mijloacele sale de apărare.

2) *Formele acute și subacute.* — Vaccinoterapia poate fi întrebuințată ca singurul tratament, când simptomele generale, se atenuiază repede, împăslarea locală regresează, abcesul este puțin voluminos și când radiografia arată un os cu arhitectură normală sau este atins de o ușoară hyperostoză.

Dacă abcesele voluminoase, n'au nici o tendință a se resorbi, ele vor fi puncționate sau incizate.

Actul chirurgical se impune dacă, după prima injecție, mai constatăm că temperatura n'a scăzut și starea generală, nu s'a îmbunătățit.

Trebue asemenia a opera dacă radiografia arată lesiuni centrale de osteită rarefiantă.

Toate supurațiile articulare, apărute precoce în vecinătatea focarului osos sau într'o articulație îndepărtată, sunt justițiabile imediat de bisturiu. Din contră artritele tardive de vecinătate, simple propagații de injecție osoasă lasă câmp liber vaccinoterapiei.

Formele cronice.—Vaccinoterapia în formele cronice nu trebue să fie de cât uu ajutor al tratamentului operator, lesiunile de necroză constituind adevărate spine iritative cari întrețin infecția și o favorisează.

Rezultatele obținute după Tehnica d-iui R. Gre-

goire.—In Arhives medico-chirurgicale, de Province din 1921 d. R. Gregoire şi Marais au relatat după felul osteomyelitelor următoarele rezultate:

Osteomyelitele cu formă septicemică: 11 cazuri din cari au avut: 3 cazuri numai prin vaccinare cu 3 morţi; 8 cazuri cu vaccinare cu act chirurgical cu 6 morţi şi 2 vindecaţi.

Osteomyelite subacute; 4 cazuri tratate numai cu vaccinare, au avut în toate cele 4 cazuri numai vindecări.

Osteomyelite acute: 20 cazuri cu 18 vindecări şi 2 eşecuri.

Semnele generale-febra, durerea cedează primele semnele locale—infiltraţiunea ţesuturilor, abcesele ameliorându-se mai lent; dacă abcesul nu se resoarbe spontan, este mai bine a-l evacua prin puncţie.

La Radiografie, constatăm că osul al cărui arhitectură părea normală în momentul când instituiam vaccinoterapia, îşi conserva şi mai departe integritatea sa; dincontră pe oase ale căror arhitectură era alterată înainte de începutul tratamentului, vaccinarea n'are nici o acţiune de oprire asupra procesului de distrugere.

D-nii Gregoire şi Marais au asociat vaccinarea actului chirurgical în 8 cazuri de osteomyelite acute, au avut 6 vindecări, 1 ameliorare şi 1 eşec.

In 3 cazuri, vaccinoterapia a permis a realiza o sutură primitivă a plăgii operatorii şi în alte 3 cazuri cavitatea osoasă se umpluse în câteva săptămâni.

Osteomyelita cronică prelungită cu lesiuni de necroză minime, au avut 3 cazuri, din cari toate 3 cazurile au avut vindecare prin vaccinoterapie.

Intrebuinţată în 13 cazuri ca ajutoare a actului chirurgical—acesta din urmă fiind impusă din necesitatea de a ridica tot osul bolnav pentru a preveni reinfecţia osului sănătos, vaccinoterapia a dat 7 vindecări şi 3 esecuri.

Vaccinoterapia lucrând contra fenomenelor inflamatorii, permite de a alege momentul operaţiu-

nei și de a interveni „la rece", de a realiza astfel în cele mai bune condițiuni închiderea cavității osoase. Care este calitatea vindecărilor obținute? Pot fi considerate ca definitive. Timpul va proba totul. Ceeace se știe până acuma este că timp de 2—3 ani nu s'a observat nici o „rechutes" nici o „recidivă".

Tehnica D-lui Ombredanne cu Vaccinul lui Delbet

Dozele. — Fenomene de reacţii. — Rezultate
Accidente post-vaccinale.

Din experienţele şi observaţiile numeroase ce le-a făcut D-l Ombredanne, asupra unui număr foarte mare de cazuri de infecţiuni pyogenice în general şi asupra osteomyelitelor în particular, cu vaccinul lui Delbet, el ne dă următoarele indicaţiuni.

Vaccinarea se face subcutanat tot în aceleiaşi regiuni ca şi după technica lui Gregoire.

Dozele.—La adulţi în doze forte dela început de 4 cm. c.
La copii: Inainte de 1 an ½ cm. c, apoi 1 cm. c.
Dela 1—3 ani = 1 centimetru cub
„ 3—8 „ = 2 „ „
„ 8—12 „ 3 „ „
„ 12—15 „ = 4 „ „

Injecţiile se repet la 48 ore. E necesar a ne opri la a 3-a injecţie, în toate cazurile, chit că le reluăm mai târziu.

Fenomene de reacţii locale. — La copii reacţia generală lipseşte des, într'o treime de cazuri. Şi când există, ea nu se traduce decât printr'o ridicare de 1 grad câteodată, în general 6 zecimi, des mai puţin. Fără delir, fără oscilaţiuni, fără cyanoză. Temperatura s'a putut ridica în mod pasager câteva ore, după injecţie, fără ca curba temperaturei biquotidiene să fie mult influenţată.

Deci diferenţa de reacţiune, din acest punct de vedere, între adulţi şi copii, e interesantă. S'a văzut

la adulți pielea devenind roșie, caldă, dureroasă la nivelul înțepăturei și se obicinuește a se aplica un pansament cald și umed chiar după prima injecție.

D-l Louis Bazy zice că este necesar a cunoaște etatea și antecedentele patologice ale copiilor, cari reacționează și cari nu reacționează. El presupune deocamdată, că copiii cari au prezintat o reacție nulă erau sau din cei mai tineri, sau că nu au avut un trecut patologic. Copiii fiind un organism nou, cu un echilibru umoral intact; când le injectăm vaccinul lui Delbet, ei nu reacționează, pentru că ei nu au avut o infecție cu Streptococ, Stafilococ și Pyocyanic.

Adultul însă, din contră, reacționează violent, pentru că el a avut în cursul vieței sale, multiple ocaziuni de a fi prins de către un oarecare din microbii aceștia. Organismul său a triumfat, însă în umorile sale s'au desvoltat fermenți defensivi, cari intră în acțiune sgomotos, când se găsesc în conflict cu microbi introduși prin injecția vaccinală.

Accidente post-vaccinale. — Asupra 72 de cazuri de diferite infecțiuni pyogenice, tratate cu vaccinul lui Delbet, D-l Ombredanne a avut următoarele accidente post-vaccinale:

5 cazuri de erupții scarlatiniforme granitate pe trunchiu și abdomen câte-odată pe membre, la față, se acompaniază cu apariția de macule roșii pe obraji, grupate în semicerc cu concavitatea posterioară; analoage impresiunei ce dă policele sprijinit pe obraz din loc în loc.

Erupția durează 2—4 zile.

Primul caz (8 ani) avuse scarlatină cu 6 luni înainte. Erupțiile apărute după a 2-a injecție, temperatura 38° cu 3 zile ca durată. Fără albumină în urine.

Al 2-lea caz (8 ani). Eritem tipic, după a 3 injecție. durează 3 zile, fără albumină în urine.

Al 3-lea caz (10 ani). Eritem cu Enantem, pe obraz, durează 3 zile, fără albumină în urine.

Al 4-lea caz (14 ani). Urticarie timp de 24 ore, după prima injecție, 8 zile după aceia Eritem care durează 4 zile.

Al 5-lea caz (14 ani). Erupție tipică, după a treia injecție, durează 4 zile, fără febră. Nimic în gât, fără albumină. Mici puncte roșii pe obraz 2 zile.

Al 5-lea caz. Copil atins de tuberculoză a cotului, după a treia injecție, urinele sale se colorează în roșiu. Examinându-se urina se găsește Hemoglobină Corolația a persistat 4—5 zile descrescând și a dispărut a 6-a zi.

Rezultatele obținute de d. Ombredanne cu vaccinul lui Delbet. — D-l Ombredanne a încercat în timpul războiului serul lui Leclainche și Vallée pentru osteomyelitele de războiu (după Ștephens-New-York din 174 răniți osoși 61, deci aproximativi 35 la sută sufereau de osteomyelite cronice în recentul război. „Journal de Chirurgie“ din 1921).

N'a obținut resultate nete, în aceste cazuri particulare și a renunțat la el.

In privința osteomyelitelor tratate cu vaccinul lui Delbet, d-l Ombredanne dă următoarele rezultate:

Formele septice: 1 caz cu moarte rapidă.

Formele flegmonoase acute: 4 cazuri tratate imediat cu deschiderea largă simultană cu vaccinoterapia; a avut 3 morți și 1 vindecat.

Intr'un caz, focar nmeral, vaccin: apariția unui focar radial, moarte.

In al 2-lea caz, focar costal, vaccin; apare focar temporal și moarte.

In al 3-lea caz, focar tibial, vaccin; apare focar cubital și fistulă persistentă.

Vaccinul nu numai n'a ameliorat focarul inițial; dar n'a împiedecat niciodată apariția unui focar secundar.

Forma subacută: 3 cazuri; 2 eșccuri nette.

1) O osteomyelită a extremității inferioare a femurului ese la sfârșitul unei luni, fistulizată.

2) O osteomyelită a ramurei ischio-pubiene primită de urgență; cu temperatura 40°, tratată o lună cu vaccinul Institutului Pasteur, operată imediat; colecție de puroi de aproape un litru; ramură ischio-pubiană era complect distrusă și redusă la stare de nisip. Cu

toate acestea lucru curios, acest puroi era complect amicrobian. Vaccinul lui Delbet se arătă fără acţiune apreciabilă, copilul ese la sfârşitul lunei cu o fistulă.

3) In ultimul caz, mare abces al crestei iliace, care se fistulisează spontan imediat după intrare, vaccinare, vindecare în 11 zile.

Pare că aici acţiunea vaccinului a fost favorabilă.

Fistule de osteomyelite: 7 cazuri. In trei cazuri fistulele osteomyelitice, unde nici stiletul, nici radiografia nu arată seqestre, vaccinarea nu dă nici un resultat nici înainte, nici după curetagiu.

Una din ostemeoyelite fistuloasă s'a restabilit cu tot vaccinul Institutului Pasteur întrebuinţat în momentul puseului iniţial.

In 4 cazuri, alte osteomyelite devenite fistuloase cu tot vaccinul Institutului Pasteur. La sfârşitul lunei a 4-a; o nouă vaccinare urmată de vindecare în câte va zile.

Trei alte fistule momentan s'au vindecat în 6 zile, 11 şi 25 zile; una din ele s'a produs cu tot vaccinul Inst. Pasteur; întrebuinţat în momentul puseelor iniţiale.

Sequestre: 3 cazuri. —Cavitatea centrală juxta epifizară, în care radiografia nu arăta sequestre în mod net. Vaccin. Puseu febril şi dureros. Trepanaţia, ablaţia unui sequestru „en grelot". Deci eşec sau agravaţie.

S'a ridicat sequestrul unui maxilar, lăsând plaga deschisă, vindecare în 15 zile. Vaccinarea n'a jucat nici un rol.

S'a ridicat un sequestru format de toată faţa supuperioară a claviculei la un bolnav de al d-lui dr. Variot, vaccinare. Reunire fără drenaj. Cicatrizare „per primam".

Ca concluzie d-l dr. Ombredanne dă următorul sfat: " *Avem în Vaccinoterapie o armă puternică „contra supuraţiilor localizate şi cu toate acestea „mulţi medici se uită la ea cu frică şi ezită s'o întrebuinţeze*".

„*Aceasta este o temere nejustificată*".

Tehnica injecţiunilor Bi-autovaccinului şi Pyovaccinului lui Vallet

Doza: Se face subcutanat, prima injecţie cu 200 până la 500 milioane de corpuri microbiene.

Frecvenţa şi cantitatea injecţiei a doua, o vom modela după indicaţiile clinice.

Injecţia a doua, va fi de obiceiu dublă.

Pentru pyovaccin, injectăm câte 2 cm. c. la intervale lungi şi înlocuind-o apoi cu injecţii de bivaccin.

Rezultate: Din lucrarea d-lui Vallet „Contribuţiuni la studiul vaccinoterapiei în afecţiunile chirurgicale" extragem următoarele rezultate din fiecare categorie de afecţiuni tratate :

1. Osteomyelite :

Numărul cazurilor tratate 12 (din cari 3 cu streptococci asoc.)
Rezultate excelente 8 („ „ 1 „ „ „
Rezultate incomplecte 1
Nesuccese 3 din cari 2 cu streptococci asoc.)

2. Forunculoze şi Antrax :

Numărul cazurilor tratate 9
Rezultate excelente 9

3. Mastoidită cronică:

Numărul cazurilor tratate 3 (1 cu Streptococ asociat)
Rezultate excelente 2 (1 cu Streptococ asociat)
Rezultate incomplecte 1.

4. Abcese şi flegmoane:

Numărul cazurilor tratate 13 { 9 cu streptococi / 7 pură stare / 2 asociaţii

Rezultate excelente 7 (streptococi puri)

Rezultate lente şi incomplecte 5 { 4 cu streptococi / 3 cu stare pură
Insuccese 1 cu asociaţi

5. Artrite acute:

Numărul cazurilor tratate 3 (2 cu streptococi)
Rezultate excelente 2 „ „ „
„ lente 1

6. Injecţii puerperale:

Numărul cazurilor tratate 2 (Streptococci puri)
Rezultate excelente 2.

7. Blenoragie:

Numărul cazurilor tratate 3
Rezultate excelente 2
Rezultate incomplecte 1

8. Pleurezii Purulente acute:

Numărul cazurilor tratate 7 (toate cu streptococ)
Rezultate excelente 4
Rezultate încomplecte 1
Insuccese 2

Tratamentul chirurgical al osteomyelitelor

Ajungând la conclusiunea că: vaccinoterapia în majoritatea formelor de osteomyelite, nu este decât un adjuvant foarte preţios al tratamentului chirurgical; voi căuta în capitolul de faţă, să fac o expunere succintă, a tratamentelor chirurgicale, în diferitele forme de osteomyelită.

Osteomyelitele septicemice foarte grele, presintă dificultăţi mari pentru intervenţii chirurgicale şi singurul mijloc pentru a ajuta organismul în reacţiile sale de apărare după Vignard şi Forque este *abcesul de fixare.*

Vaccinoterapia nu convine formelor septicemice şi Pyohemice.

Osteomyelitele acute J. L. Petit cel dintâiu a preconizat trepanaţia osului în osteomyelite, Broca, Stanley, Nelaton, Goselin, Ollier şi mai ales Lannelonque au recomandat această metodă terapeutică. Sunt autori însă cari recomandă incizia subperiostică a abcesului.

Cu toate acestea, medulita fiind constantă, trebue să trepanăm osul, pentru a da drumul puroiului medular. De altfel, trepanaţia nu face altceva decât emitează natura, care prepară eşirea puroiului prin mărirea canalelor lui Havers (Lonnelonque).

Incizia simplă a abcesului subperiostic poate să aibă o înfluenţă momentană asupra evoluţiei. mai ales când suntem lipsiţi de instrumente şi când voim a asocia vaccinarea.

Bolnavul însă, trebue urmărit timp îndelungat

pentru a controla consecinţele tardive ale Osteomyelitei.

Technica operatorie. Incizia la nivelul diafizei, acolo unde tumefacţia şi durerea sunt maxime. Ajungând la os îl găsim complect denudat.

Trepanăm atunci osul, de unde ese din canalul medular un sânge negru mai mult sau mai puţin amestecat cu puroi.

Curetagiul cavităţii medulare a fost recomandat de Lannelonque, Ollier, Gangolphe.

Dacă avem o artrită supurată concomitentă trepanaţia şi artrotomia permit încă a păstra membrul.

Resecţia deafizară precoce şi extracţia urgentă a sequestrelor diafizare. In privinţa resecţiei precoce s'a ajuns la conclusia că este o eroare terapeutică fundamentală. Dar în cazuri de infecţiuni grave unde puroiul este abundent, febra ridicată, starea septică intensă, zice Forque că trebue făcută resecţia precoce.

Intervenţia secundară tardivă. — *Sequestrotomia* are ca scop de a extrage o porţiune moartă închisă într'un înveliş hyperostozat de os nou, de origină periostică. Gaura se deschide printr'un şanţ suficient, pentru a ridica sequestru şi cureta pereţii. Dar după deschidere, cele mai deseaori rămâne o cavitate cari se cicatrisează foarte cu greu.

Radiografia permite azi de a preciza sediul sequestrelor.

Incetineala şi dificultatea acestor reparaţiuni, este datorită rigidităţei pereţilor ; supuraţia se eternisează pentru că focarul cavităţei persistă.

Pentru obliterarea cavităţii osului avem următoarele trei metode :

1. *Obturarea cavităţii* (Broca) prin *a)* Grefa unui os viu luat dela bolnavul însuşi (Grefa Autoplastică) sau unui os dela o altă persoană (Grefa Homoplastică); sau unui os dela un animal (grefa heteroplastică)

b) O substanţă inertă dar resorbabilă care va servi ca un tutore provizoriu al procesului de osi-

ficare : a) prin organizarea unui chiag sanguin cu antiseptice (Lister, Volkmann, Neuber, Schede).

b) Umplerea cu bureţi antiseptici, cu tifon aseptiic şi antiseptic, cu catgut, oase decalcificate.

c) Substanţe inerte dar neresorbabile, cum este Pasta Iodoformată a lui Mesetig—Moorhof, Pasta Cloroformată a lui Pierre Delbet, Plombagiul cu amalgamul dentiştilor, Plombaj cu aur şi platină.

2. *Suprimarea largă a unui perete sau nivelarea a lui Oller.*

3. *Mobilizarea unui perete şi aplicarea la locul ei* (avem procedeele lui Ollier—Schulten—Bier).

Prima metodă este mai aplicabilă în focarele epifizare ; iar ultimele două convin mai mult focarelor diafizare.

OBSERVAŢII

Observaţiile D-lui Dr. Grigoire din „Bulet. et Mem. de Soc. Chirurg.". Paris, 8 Iulie 1922

OBSERVAŢIA No. 1.

Tânăr 10 ani, cu osteomyelită acută a umărului, complicată de artrită a cotului.

Antecedente. — In Iunie 1921, el contractă o Rugeolă urmată de o bronho-pneumonie cu epanşament abundent al plevrei. S'a extras 150 grame de lichid turbure şt fibrinos cu pneumococci.

După o lună face o Otită supurată pentru care i se face două paracenteze ale thympanului. Otita a fost acompaniată de turburări meningee, având şi temere de un abces cerebral. Examinat de specialişti şi bazându-se pe caracterul negativ al puncţiei lombare s'au oprit la diagnosticul de artrită vertrebocervicală infecţioasă.

Toate aceste accidente erau în regresiune, când temperatura s'a ridicat deodată la 39,5 ^{0} seara şi în acelaş timp a apărut o durere vie la nivelul cotului stâng. Extremitatea inferioară a braţului tumefiată, caldă şi mişcările cotului extrem de dureroase.

Starea prezentă. — Bolnavul foarte slab şi într'o abatere profundă.

Temperatura de 3 zile era seara 39,5 ^{0} şi dimineaţa 38,5 ^{0}.

Toată jumătatea inferioară a braţului şi a regiunei cotului era mărită de volum. Durerea era vie şi ex-

ploraţia dificilă. Cotul cu un epansament destul de important. Acestea la prima examinare. A doua zi a fost posibil a simţi o colecţie profundă periosoasă, mai marcată pe faţa anterioară a umerului, care se ridică până la partea mijlocie a braţului. S'a început tratamentul vaccinal. Temperatura scăzu propresiv la aproape 38⁰ şi a oscilat 10 zile între 37,2 ⁰ — 38,5 ⁰, apoi a scăzut definitiv la normal. I s'a făcut 8 injecţii cu stock-vaccin de 2 miiiarde de microbi fiecare. Tot în acest timp i s'a făcut o immobilizare a cotului într'un aparat gipsat, din cauza durerilor ce le simţea în mişcările lui.

Persistă până la data publicărei acestei observaţii o uşoară redoare a cotului care nu poate fi adus în extensie complectă.

OBSERVAŢIA No. 2

Tânăr 14 ani. intră în spital într'o stare destul de gravă: frison, abătut. delir, temperatură 40⁰. Are o vie durere a extremităţii superioare a gambei drepte, care este roşie şi tumefiată, asemenea are dureri şi temefacţia extremităţii inferioare a femurului stâng.

La intrarea imediat este vaccinat şi temperatura scade uşor. Un abces s'a produs care este evacuat. După 15 zile dela intrarea sa, copilul începuse să circule prin sală. In lipsa d-lui dr. Gregoire i s'a făcut o incizie; însă s'a scurs numai sânge curat şi osul nu era denudat.

OBSERVAŢIA No. 3

La finele lui lulie 1920, o fată de 13 ani, intră în serviciu pentru dureri a fesei cu accidente grave: temperatură foarte ridicată subdelir şi s'a constatat un punct extrem de dureros la nivelul Ischionului. Imediat i-a apărut în fesă şi fosa ischio-rectală o tumefacţie enormă şi net fluetuentă. Se face vaccinarea şi copila era complect vindecată. Colecţia dispăruse fără să fie nevoie de puncţie.

Observaţiile d-lui dr. Sourdat; „Bulet. et Mem. de Soc. de Chir.“ Paris 18 Dec. 921)

OBSERVAŢIA No. 4

W..... de 9 ani, intră la 9 Octombrie 1920, pentru o osteomyelită a auricularului stâng: trei zile mai târziu se constată o durere vie la şoldul drept cu contractură.

Se aplică extensia continuă şi se începe vaccinarea cu vaccinul Institutului Pasteur la 18 Octombrie.

In 10 zile totul se calmează, miscările şoldului revin şi durerea dispare.

Copilul are foliculită desiminată care persistă. Se lasă să se ridice copilul şi după câteva zile umflătura reapare la sold cu toate că se continuă vaccinarea.

La 25 Ianuarie, d-l dr. Sourdat, incisează fără a întâlni altceva de cât fungositäţi cari se adâncesc spre şold, lasă acolo un tamponament, după un simplu curetagiu al pungei. Cu toată vaccinaţia o fistulă persistă la deget, după eliminarea unui sequestru, un nou abces se formează; cu care se prepară un autovaccin.

La 24 lunie, d-l dr. Sourdat, intervine din nou, face un curetaj a gâtului femoral fără a găsi un sequestru şi tamponează reunind parţial.

Falanga curetată nu conţinea asemenia de cât fungositäţi.

Plaga este spre vindecare.

OBSERVAŢIA No. 5

L.... 14 ani, este apucat de dureri în ziua de 20 Decembrie 1920, în ambele membre inferioare. Abcese apar la nivelul I metatarsian drept şi în treimea superioară a gambei stângi. Se incisează la 25 Decembrie. Se tumefiază partea inferioară a coapsei drepte şi bolnavul intră la spitai la 8 Ianuarie. Ge-

nunchiul nu este atins. La extremitatea internă a claviculei drepte observăm asemenea o tumefacție dureroasă roșie, intensă, de volumul unei nuci. Febra puțin ridicată.

Vaccinul Pasteur, început imediat, este continuat la fiecare 2 zile.

La 17 Ianuarie, tumefacția gâtului a dispărut pentru totdeauna. Pe femur nu se formează abces, ci se observă o dezvoltare a unei hyperostoze, ocupând treimea inferioară a osului.

Genunchiul prezintă o oarecare reacție, se extrage prin puncție un lichid turbure, apoi puroi clar și totul intră în ordine.

Un mic sequestru s'a format la nivelul Metatarsianilor și nu s'a eliminat decât în Iulie. In fine tibia rămasă fistuloasă, a fost golită la 8 Mai, erau multe fungositați, fără sequestre, este pe cale de cicatrizare și se continuă vaccinarea la interval de 2 zile.

OBSERVAȚIA No. 6

D.... tânăr 9 ani, intră în spital la 16 Iulie 1920, pentru o osteomyelită a extremităților inferioare a femurului stâng, debutul fiind cu 8 zile înainte. Temperatura $38\frac{1}{4}^{0}$. O serie de injecții Carrion s'a început la 17, se face o injecție la 2 zile, până în ziua de 4 August, deci 9 injecții. Ameliorarea se resimte a doua zi, atâta ca să întârzie intervenția. O puncție făcută în genunchiul stâng a dat un lichid turbure, cu cocci, cu cari nu s'a putut prepara un autovaccin, căci se cultivau rău.

D. dr. Sourdat, a considerat atunci pe tânăr vindecat, deși temperatura rămăsese peste 37^{0} și cu toate că avea o hyperostoză perifemorală și că radiografia întrevedea un sequestru. El a eșit la 14 August. Cinci luni mai târziu, în Ianuarie, bolnavul revine cu o colecție mare, care s'a deschis și fistulizat. Vaccinația este reluată. I s'a făcut 25 injecții cu 2 cmc. de vaccin Pasteur, cu intervale de 2—3

zile. Două fistule persistă, una internă și alta poplitee, starea generală se alterează.

La 7 Aprilie, sub eterizație, femurul este trepanat, mai multe sequestre sunt ridicate, un abces popliteu este deschis, dar operația fiind lungă, copilul moare în aceiași seară.

Observațiile D-lui Dr. Ombredanne „(Buletins et Mem. de la Soc. de Chir.") Paris No. 16 din 22 Martie 1921)

OBSERVAȚIA No. 7

Osteomyelită subacută cu un abces al crestei iliace care se fistulisează spontan imediat după intrare. Vaccinare cu vaccinul lui Delbet. Vindecare în 14 zile.

OBSERVAȚIA No. 8

Osteomyelită cu sequestru a maxilarului inferior. S'a ridicat sequestru și s'a lăsat plaga deschisă. S'a făcut vaccin Delbet. Vindecarea în 15 zile.

OBSERVAȚIA No. 9

Osteomyelită a ramurei ischio-pubiene, primită de urgență, cu temperatura 40^0, tratat timp de o lună cu vaccinul institutului Pasteur, a fost operat imediat; colecție de puroi de aproape un litru, ramura ischio-pubiană era complect distrusă și redusă la stare de nisip. Cu toate acestea puroiul era amicrobian. Copilul ese la sfârșitul lunei cu o fistulă după ce s'a încercat și vaccinul lui Delbet.

Observaţia D-lui Dr. Alberth Mouchet (Congresul de Chirurgie din Strassbourg Oct. 1921)

OBSERVAŢIA No. 10

Osteomyelită acută a gambei, cu fenomene locale foarte grave (infiltraţie flegmonoasă acută considerabilă dela genunchiu până la talpă). A fost vindecată fără a fi nevoie de incizie. numai prin vaccinare după technica d-lui dr. Gregoire.

După un an el revede bolnavul şi îl radiografiază. Această radiografie, foarte impresionantă arată o distrucţie osoasă tipică a diafizei peroneale.

Observaţiile d-lui dr. Gh. Marinescu (*„Revista de Chirurgie“ No. 2 din 2 Decembrie, 1921*

OBSERVAŢIA No. 11

Osteomyelită acută a extremităţi superioare a tibiei drepte.

S'a operat de urgenţă făcându-i-se trepenaţia. După 4 luni s'a extras un sequestru ca de 15 centim. In cursul boalei a apărut o artrită a genunchiului drept, cu licid seropurulent, care dădea dureri mari şi febră bolnavului.

Puncţii repetate nu aduc nici o ameliorare. Licidul se reproduce în 24—48 ore şi durerile calmate după puncţie, revin mai violente.

Făcând o cultură în bulion, din lichidul articular extras în mod aseptic, s'a constatat presenţa stafilococcului auriu pur; deşi pe frotiuri nu se putuse observa nici un microb. Cu acest stafilococ s'a preparat de d. dr. Condrea un auto-vaccin din care s'au făcut injecţii subcutanate, la început zilnice, apoi la 2 zile, începând cu jum. ctm.c. şi mergând până la

2 ctm.c. In total s'a făcut 11 injecții. Deia primele 2 injecții n'a mai fost nevoie de puncțiuni de oarece licidul nu s'a mai reprodus; durerile s'au ameliorat, temperatura a ajuns la normal; o săptămână după ultima injecție lichidul articular a dispărut complect și articulația a rămas liberă în mișcări. Fistula care rămăsese la extremitatea superioară a plăgei operatorii a încetat și ea să supureze și peste puțin timp s'a închis.

OBSERVAȚIA No. 12

Bolnavul Niculescu I. în vârstă de 28 ani vine la consultații la 1 August, 1920, pentru un flegmon al $^1/_2$ inferioare a coapsei consecutiv unei osteomyelite cronice. Bolnavul încă din copilărie, dela vârsta de 7 ani, fusese operat de mai multe ori de osteomyelită a extremității inferioare a femurului și conserva 2 traete fistuloase pe partea postero-internă și externă a treimei inferioare a coapsei.

Din cauza că închiderea fistulelor aducea apariția unui abces, bolnavul le ținea drenate. Cu toate acestea în fiecare an făcea câte un flegmon care necesita intervenția chirurgicală. Dl. dr. Marinescu deschide flegmonul sub anestezie generală în Sanatoriul Antoniu și încearcă a pătrunde în cavitatea medulară a osului, unde radiografia arăta sequestru.

Trepanația osului este imposibilă din cauza durității osuiui.

Drenagiul flegmonului aduce vindecarea în câte-va săptămâni. După un an în Iunie, 1921; bolnavul revine cu un mic abces, pe partea postero-internă a coapsei în $^1/_3$ inferioară. La deschiderea abcesului s'a luat în mod aseptic o cantitate de puroi din care se desvoltă stafilococul auriu pur se prepară un autovaccin de d. dr. Condrea și după 10 injecțiuni abcesul e vindecat. Bolnavul revăzut în anul 1922 este bine.

CONCLUSIUNI

1) In tratamentul osteomyelitelor, vaccinoterapia va trebui să ocupe un loc important.

2) Metoda de întrebuintat cu preferință va fi vaccinoterapia cu auto-vaccinuri.

3) In mod experimental, vaccinoterapia nu poate opri infecția stafilococcică, dar întârzie și modifică evoluția infecției.

4) Vaccinoteropia determină o scădere rapidă a temperaturei, dispariția durerei, sedațiunea și resorbția unei colecțiuni purulente.

5) In formele hyperseptice, vaccinoterapia esteabsolut contra indicată.

6) In formele acute și subacute își găsește indicații, mai ales în cazuri de abcese limitate și distrugeri osoase mici.

7) In formele cronice, vaccinoterapia e un adjuvant prețios al tratamentului chirurgical.

8) Proporția vindecărilor ostemyelitelor, numai prin vaccinoterapie, pare a fi de $1/_{10}$.

9) Bolnavii vindecați, prin vaccinoterapie, trebue urmăriți un timp îndelungat.

10) E bine înainte de vaccinare a se face o radiografie.

Văzută și bună de imprimat.

Președintele Tezei: **Prof. Dr. Thoma Ionescu**

Decanul Facultății: **Prof. Dr. Thoma Ionescu**

In afară de subiectul tezei candidatul este obligat a răspunde la orice chestiune medicală, ce i s'ar pune de către juriul examinator.

Bibliografie

P. Pruvost —Vaccinothérapie.

E. Forque.—Pathologie Externe.

A. Broca.—Chirurgie Infantile.

P. Courmont şi *Rochaix:*—Septicémies-Staphilococcie.

E. Kirmisson.—Chirurgie Infantile.

G. Zissu.—Teză.—Osteomyelita cronică.

Reviste :

I. **Bulletins et Mémoires de la Soc. de Chirurgie de Paris. 1921—1922.**

1) *Le vaccin de Delbet chez les efants* de M. Ombredanne, R. Grégoire, Louis Bazy. No. 3/1/I. No. 8/8/III. No. 9/15/III. No. 10/22/III. Tome XLVIII.

2) *Compte rendu des travaux dela Societé* pendant l'année 1921 par M. Auvray. No. 2/25/I. Tome XLVII.

3) *Compte rendu de travaux de la Soc.* pendant l'année 1920 par G. Marion. No. 2/24/I/922.

4) *Sur la vaccinotherapie des Ostéomyelites* par Dr Sourdat. No. 32/10/XII/921.

5) Vaccinothérapie aff. chirurgicale. No. 34/27/VII/921.

II. **Journal de Chirurgie. Tome XVIII No. 6 Decémbrie 1921**

6) *Les traitement de Ostéumyelites de croissance par les vaccins anti-stafilococciques.*

III. **La presse medicale 1922.**

7) *Traitement de quelques inf. aiguës par un vaccin pyocyanique.* No. 27/5/IV.

8) *La vaccinothérapie en Oto-rhyno-laryngologie.* No. 28/8/V.

9) *Résultats cliniques dela vaccinotherapie en chirurgie* No. 80/7/X.

IV. **Paris medicale.** No. 47 din 25/XI/922;

10) *Vaccinothérapie* par Grunberg.

V. **România Medicală.** No. 1 din 15/II/923.

11) *Vaccinoterapia în Blenoragie* de D-l Dr. G. Marinescu